



# Diabetische Nierenerkrankung – Update 2016

## Positionspapier der Österreichischen Diabetes Gesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie

Harald Sourij · Roland Edlinger · Friedrich Prischl · Martin Auinger · Alexandra Kautzky-Willer ·  
Marcus D. Säemann · Rudolf Prager · Martin Clodi · Guntram Schernthaner · Gert Mayer · Rainer Oberbauer ·  
Alexander R. Rosenkranz

Online publiziert: 6. April 2016

© The Author(s) 2016. This article is available at SpringerLink with Open Access

**Zusammenfassung** Rezente epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass etwa 5 % aller Österreicher Diabetes mit Nierenbeteiligung aufweisen. Diese betrifft somit in Österreich etwa 400.000 Menschen. Das Risiko des Auftretens und Fortschreitens der Erkrankung kann durch Lebensstilinterventionen und Optimierung der Einstellung des Blutdrucks und Blutzuckers vermindert werden. In diesem gemeinsamen Artikel der Österreichischen Gesellschaften für Nephrologie und Diabetologie werden entsprechende Diagnostik und therapeutische Strategien bei diabetischer Nierenerkrankung vorgeschlagen.

**Schlüsselwörter** Diabetische Nierenerkrankung · Chronische Niereninsuffizienz · Diabetische Nephropathie

### Diabetic kidney disease – Update 2016

**Abstract** Recent epidemiological evaluations have shown that approximately 5 % of all Austrians suffer from diabetes including renal involvement, i. e. 400.000 people in Austria are affected. The risk of start and progression of this disease can be ameliorated by lifestyle interventions as well as optimization of blood pressure and glucose levels. The present article represents the joint recommendations of the Austrian Diabetes Association and the Austrian Soci-

H. Sourij  
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie,  
Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische  
Universität Graz,  
Graz, Österreich

R. Edlinger · M. Auinger · R. Prager  
3. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Hietzing  
der Stadt Wien, Karl Landsteiner Institut für  
Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie,  
Wien, Österreich

F. Prischl  
IV. Interne Abteilung/Bereich Nephrologie, Klinikum  
Wels-Grieskirchen,  
Wels, Österreich

A. Kautzky-Willer  
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel,  
Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische  
Universität Wien,  
Wien, Österreich

M. D. Säemann · R. Oberbauer  
Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse,  
Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische  
Universität Wien,  
Wien, Österreich

M. Clodi  
Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus Barmherzige  
Brüder Linz,  
Linz, Österreich

G. Schernthaner  
1. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Rudolfstiftung,  
Wien, Österreich

G. Mayer  
Nephrologie und Hypertensiologie, Universitätsklinik für  
Innere Medizin IV,  
Innsbruck, Österreich

A. R. Rosenkranz (✉)  
Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für  
Innere Medizin, Medizinische Universität Graz,  
Graz, Österreich  
E-Mail: alexander.rosenkranz@medunigraz.at

ety for Nephrology for the prevention and treatment of diabetic kidney disease.

**Keywords** Diabetic kidney disease · Chronic kidney disease · Diabetic nephropathy

Die Nierenbeteiligung im Rahmen des Diabetes mellitus ist in den letzten Jahren zur häufigsten Ursache terminalen Nierenversagens in Österreich geworden [1]. Strategien zur Verhinderung des Auftretens bzw. der Progression sind daher von größter Bedeutung. In Österreich waren im Jahr 2013 26 % der Neuzugänge zur Dialyse Diabetiker (23 % Typ 2 Diabetes (DM2), 3 % Typ 1 Diabetes (DM1)). Es muss darauf hingewiesen werden, dass seit 2007 die inzidenten Zahlen der Dialysepatienten mit DM2 kontinuierlich rückläufig sind, die Prävalenz jedoch weiterhin leicht steigt oder stabil bleibt [1]. Letzteres wird durch rezente Daten aus dem Register unterstrichen, die eine Steigerung der Überlebensrate von DM2-Patienten im Zeitraum von 1998 auf 2007 um insgesamt ein Jahr zeigen konnten [2].

### Die Nierenerkrankung bei Patienten mit Diabetes mellitus I (DM1)

Der Verlauf der Nierenerkrankung beim Patienten mit DM1 ist weniger variabel als bei Patienten mit DM2 und die optimale/intensive Blutzuckereinstellung ist hier die wichtigste Intervention. Bei optimaler Einstellung ( $HbA_{1c} < 7$ ) kam es nach 25 Jahren zu einer 36- bis 76-prozentigen Reduktion der mikrovaskulären Komplikationen im Vergleich zur Gruppe mit einem  $HbA_{1c} \sim 9\%$  [3]. Die Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz in der intensiv behandelten Gruppe lag bei 11/1000 Patienten [4]. Sobald entweder eine Hypertonie oder eine Albuminurie (ab Stadium A2) vorliegt, gilt die medikamentöse RAAS-Blockade als Therapie gesichert [5, 6].

### Die Nierenerkrankung bei Patienten mit Diabetes mellitus II (DM2)

Die Prävalenz des DM2 in Österreich schwankt regional zwischen 5 und 7 %, etwa 25 % dieser Patienten haben auch eine CKD-Stadium G3 oder höher ( $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) [7]. Durch das erhöhte Mortalitätsrisiko von DM2-Patienten („competing risk of death“) sind nur fast ein Viertel aller Patienten mit terminaler Nierenerkrankung DM2-Patienten [1]. Die Nierenerkrankung bei DM2 ist heterogener als bei DM1-Patienten und somit der Verlauf und die Prognose nur ungenau abzuschätzen. Gesichert ist die Wirksamkeit einer RAAS-Blockade sowohl hinsichtlich der Entstehung einer Albuminurie [8, 9] als auch der Progressionshemmung der Nephropathie unabhängig vom Blutdruck (gemessen an Hand der Albuminurie) [10, 11]. Neben der Reduktion manifester Nephropa-

thien konnte in der HOPE-Studie auch eine deutliche Mortalitätsreduktion (24 %) gezeigt werden [12].

Aufgrund der meist schon längeren Zeitspanne zwischen Beginn der gestörten Stoffwechsellaage und Diagnose des Diabetes mellitus, findet sich häufig zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Albuminurie. Ohne spezielle Intervention entwickeln ca. 20–40 % der Patienten mit einer Albuminurie Stadium A2 (siehe unten) eine größere Albuminurie bzw. Proteinurie (Stadium A3), die jedoch insgesamt nur in etwa 20 % der Patienten innerhalb von 20 Jahren zu einer terminalen Niereninsuffizienz fortschreitet [13]. Das Auftreten einer Albuminurie per se geht mit einer erhöhten Inzidenz makrovaskulärer Komplikationen und Mortalität einher. Früher ging man von einem „klassischen Durchlaufen“ aller Stadien bis zur Entwicklung terminaler Niereninsuffizienz aus und betonte die Wertigkeit der Albuminurie im Stadium A2 als Parameter der Frühdiagnostik. Niedrige Werte der Albuminurie sind nicht immer ein eindeutiger Beweis für eine Nephropathie aufgrund des Diabetes mellitus, zeigen aber eine deutliche Assoziation zur endothelialen Dysfunktion und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. Bei vielen diabetischen Patienten mit erhöhten Nierenfunktionsparametern findet sich jedoch keine Albuminurie [13], so dass hier primär eine mikro-/makrovaskuläre Komponente in der Niere anzunehmen ist, selten auch eine Regression der Albuminurie unter Therapie beziehungsweise ein unterschiedlicher pathogenetischer Mechanismus, der auch in Zukunft andere therapeutische Schritte als bisher erfordern könnte.

### Definition der diabetischen Nierenerkrankung

Mitte des 20. Jahrhunderts wurde der Begriff der diabetischen Nephropathie als klinisches Syndrom basierend auf interkapillärer oder nodulärer Glomerulosklerose (Kimmelstiel-Wilson) bei Patienten mit Diabetes länger als 20 Jahre, persistierender Albuminurie, Hypertonie, Retinopathie und progressivem Nierenfunktionsverlust geprägt [14, 15]. Diese Definition wurde später durch die klassischen fünf Stadien des natürlichen Krankheitsverlaufes ergänzt: Stadium I, Hyperfiltration mit glomerulärer Hypertrophie und transients Albuminurie; Stadium II, die ruhige Phase mit Normalisierung der GFR und der Albuminexkretion, begleitet durch Verdickung der glomerulären Basalmembran und eine Mesangialexpansion; Stadium III, inzipiente Nephropathie mit persistierender Mikroalbuminurie; Stadium IV, „overt“ Nephropathie mit Verschlechterung der Albuminurie (von Mikro- zur Makroalbuminurie) und Retinopathie, Blutdruckverschlechterung und Abnahme der Nierenfunktion; und letztlich Stadium V, mit variablem GFR-Verlust bis zur terminalen Niereninsuffizienz, charakteristischerweise 25–30 Jahre nach Krankheitsbeginn, welches aber aufgrund der hohen Mortalität häufig nicht erreicht wird [16]. Obwohl dieses beschriebene Modell

**Abb. 1** Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz (a) und deren Risikokonstellation abhängig von der Stadieneinteilung unter Einbeziehung der Albuminurie (b). (Nach [31])

GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Stadium	Funktionseinschränkung
>90	G1	keine
60-89	G2	geringgradig
45-59	G3a	gering- bis mittelgradig
30-44	G3b	mittel- bis hochgradig
15-29	G4	hochgradig
<15	G5	Nierenversagen

a

	A1	A2	A3
G1			
G2			
G3a			
G3b			
G4			
G5			

laut KDIGO Guidelines 2012

**Grün:** geringes Risiko, Mortalität, kardiovaskulär, Progression der CNE etc.

**Gelb:** mäßiges Risiko, **Orange:** hohes Risiko, **Rot:** sehr hohes Risiko

Albuminausscheidung in A1 (<30mg/g Kreatinin), sowie A2 (30-300mg/g) und A3(>300mg/g)

b

und der Ablauf primär auf Daten von Patienten mit DM1 basierte [17, 18], wurde es routinemäßig auch auf Patienten mit DM2 angewandt und war auch noch zuletzt in den Richtlinien der beiden Gesellschaften so verankert [19]. Mittlerweile geht man davon aus, dass mehr als 50 % der Patienten mit DM2 in Langzeitbeobachtungen eine GFR < 60 ml/min ohne vorangehende Albuminurie entwickeln [20–23] beziehungsweise der Verlauf der Albuminurie nicht mit dem Nierenfunktionsverlust korreliert [24].

Der neue Begriff der „diabetischen Nierenerkrankung“ reflektiert die beobachtete strukturelle und klinische Heterogenität sowohl bei DM1 als auch vor allem bei DM2. Daher erscheint der neue Begriff der „diabetischen Nierenerkrankung“ wesentlich besser die unterschiedlichen Verläufe, speziell die vorhergehend beschriebene Diskordanz zwischen der Abnahme der Nierenfunktion und der Albuminurie zu reflektieren [25], was bisher nicht entsprechend beachtet wurde. Dieser Begriff wurde daher auch im anglikanischen Bereich bereits eingeführt und in die entsprechenden Expertengruppen übernommen [26, 27].

Histologische Untersuchungen zeigten bei Nierenbiopsien von Patienten mit Albuminurie und DM2 drei pathologische Kategorien [28]: Kategorie I mit

fast normaler Nierenstruktur, die bei 35 % der Personen mit Mikroalbuminurie sowie 10 % der Personen mit Proteinurie gesehen wurden; Kategorie II hatte eine typische diabetische Nephropathologie (wie bei DM1) bei 30 % mit Mikroalbuminurie und 55 % mit Proteinurie. Zusätzlich fand sich klinisch bei dieser Population auch eine signifikante proliferative Retinopathie, längeres Bestehen des DM2, schlechte metabolische Kontrolle, und progredienter Nierenfunktionsverlust; bei Patienten in Kategorie III zeigten sich atypische Veränderungen des Nierengewebes und nur milde glomeruläre diabetische Läsionen in 35 % der Fälle sowohl bei Mikroalbuminurie als auch Proteinurie [28]. In der Folge wurde von der Renal Pathology Society eine Klassifikation auf Basis von Biopsien von Patienten mit DM1 und 2 erstellt, die 4 Kategorien (Klasse I–IV) umfasst [29]. Diese neue Klassifikation, welche auch den Grad der interstitiellen Fibrose, interstitiellen Inflammation, und vaskuläre Läsionen definiert, hat zum Ziel durch die Staging Kriterien zu erstellen, welche sowohl über die Schwere der Läsionen ebenso wie über den prognostischen Wert informiert. Tatsächlich könnte dies in Zukunft zu einem wichtigen Tool hinsichtlich Zeitpunkt und Art von Therapien werden, und somit das Outcome bei diabetischer Nierenerkrankung positiv beeinflussen [30].

**Tab. 1** Darstellung der beiden am häufigsten verwendeten Schätzformeln zur Bestimmung der Nierenfunktion. (Nach [32, 34])

Glomeruläre Filtrationsrate berechnet (eGFR) – MDRD4-Formel
$GFR (ml/min)/1,73 m^2 KÖF = 186 \times (Scr)^{1,154} \times Alter \times (0,724 \text{ bei Frauen})$
Glomeruläre Filtrationsrate berechnet (eGFR) – CKD-EPI-Formel
$GFR = 141 \times \min (sKrea/K, 1)^\alpha \times \max (sKrea/K, 1) - 1,209 \times 0,993$ Alter $\times 1,018$ (Frauen) $\times 1,159$ (Schwarze)
K ist 0,7 für Frauen und 0,9 für Männer $\alpha$ ist $-0,329$ für Frauen und $-0,411$ für Männer min minimum von Scr/K oder 1, max maximum von Scr/K oder 1, CK- rea Kreatininclearance, sKrea Serum-Kreatinin [mg/dl], uKrea Urin-Kreatinin [mg/dl], KÖF Körperoberfläche

**Tab. 2** Stadien der Albuminurie. (Nach [31])

Albuminurie	Stadium	mg Albumin/g Kreati- nin
Normal (< 10) bzw. minimal erhöht	A1	< 30
Mäßig erhöht	A2	30–300
Stark erhöht	A3	> 300

Eine Stadieneinteilung, wie sie früher für die Definition diabetischer Nephropathie auch in internationalen Leitlinien durchgeführt wurde, ist aus Sicht der Gesellschaften aufgrund der variablen Verlaufsform zu hinterfragen, weswegen sich die Gesellschaften entschlossen haben, auf die klassische CKD-Klassifikation von KDIGO zurückzugreifen [31]. Diese unterteilt, wie nach der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) in Stadien G1–G5 (siehe Abb. 1a), unterteilt Stadium G3 in G3a (eGFR 45–59) und G3b (eGFR 30–44), und zusätzlich nach der Albuminausscheidung in A1 (< 30 mg/g Kreatinin), sowie A2 (30–300 mg/g) und A3 (> 300 mg/g). Zusätzlich wird in der neuen Klassifizierung auch farblich das Mortalitätsrisiko dargestellt (Abb. 1b).

## Bestimmung der Nierenfunktion

Zur Beurteilung des Ausmaßes der Nierenfunktionseinschränkung sollte eine der derzeit gängigen Schätzformeln, welche bereits in den meisten Labors implementiert sind, verwendet werden. Eine ausschließliche Serum-Kreatinin-Bestimmung ist vor allem bei älteren Menschen oft irreführend, da keine lineare Korrelation zur tatsächlichen Nierenfunktion besteht. Die mittels MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)-Formel geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ist für den Bereich zwischen 20–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> für Personen über 18 Jahre validiert [32], die Basis der Berechnung soll eine nach IDMS (= isotope dilution mass spectrometry)-Goldstandard kalibrierte Serum-Kreatinin-Bestimmung sein ([33]; Tab. 1). Rezent empfehlen die meisten Gesellschaften die CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)-Formel als Alternative ([34]; Tab. 1). Für diese Formel wurde mehrfach gezeigt, dass sie vor allem im Stadium 2–3 genauer als

die MDRD-Formel und somit besser zur Risikostratifizierung geeignet ist [35, 36].

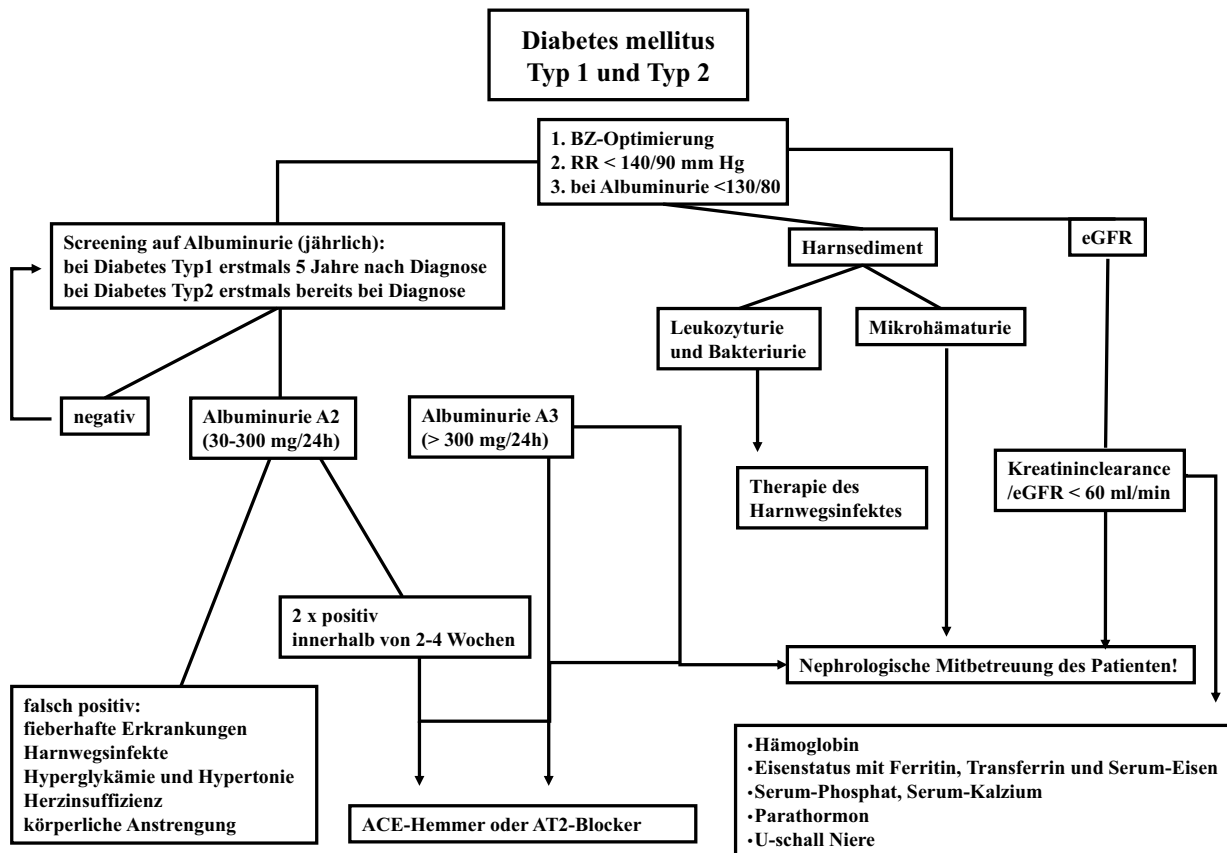
Aufgrund der Ressourcen und Praktikabilität sind andere Schätzformeln z. B. unter Einbeziehung von Cystatin C derzeit nicht von Bedeutung in der täglichen Praxis. Zur besseren allgemeinen Verständlichkeit schlagen die Gesellschaften vor, die Nierenfunktion als % Nierenfunktion zu interpretieren, was bei einem annähernden Normalwert von etwa 100 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (90–120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) durchaus gerechtfertigt erscheint.

## Diagnostik der diabetischen Nierenerkrankung

### Screening auf Albuminurie

Bei DM1 sollte der Beginn des jährlichen Screenings auf Albuminurie fünf Jahre nach Diagnosestellung, bei DM2 mit der Diagnosestellung erfolgen (Einteilung der Albuminurie siehe Tab. <http://link.springer.com/article/10.1007/s00508-012-0262-6/fulltext.html#Tab3>). Generell wird empfohlen, als Screening nur die Messung der Albumin/Kreatinin-Ratio aus dem Spontanharn durchzuführen [37]. Es sollte an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen werden, dass unter anderem von der American Diabetes Association empfohlen wurde, unabhängig von der Bestimmung der Albuminurie, auch eine regelmäßige eGFR-Bestimmung, insbesondere bei DM2-Patienten, zu veranlassen [27]. Weiters wäre zu erwähnen, dass die bereits oben genannten KDIGO-Leitlinien für CKD-MBD (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder) empfehlen, den Begriff Mikroalbuminurie (entsprechend dem Stadium A2) nicht mehr länger zu verwenden, da diese Beschreibung irreführend ist (kleines oder verändertes Albumin) [31]. Die vorgeschlagenen Kategorien A1–A3 sind klinisch beschreibender hinsichtlich dem Ausmaß der Albuminexkretion (Tab. 2).

Aufgrund der Variabilität der Albuminurie wird zur Diagnostik der Albuminurie in den Deutschen Nationalen Versorgungsleitlinien für Nierenerkrankungen bei DM im Erwachsenenalter ([www.leitlinien.de/nvl/diabetes](http://www.leitlinien.de/nvl/diabetes)) folgendes empfohlen: „Es gilt die 2-aus-3-Regel: Wenn zwei hintereinander zu analysierende Urinproben übereinstimmen, positiv oder negativ sind, ist eine Albuminurie bewiesen bzw. ausgeschlossen. Wenn eine Urinprobe negativ und die andere positiv ist, sollte eine dritte Urinprobe auf Albuminurie getestet werden.“ Zu beachten ist, dass positive Befunde, z. B. auch bei akut fieberhaften Erkrankungen, Harnwegsinfekten, ausgeprägter Hyperglykämie und arterieller Hypertonie, bei Herzinsuffizienz und nach körperlicher Anstrengung aufgrund nicht diabetischer Pathologien möglich sind. Aufgrund der besten Praktikabilität hat sich in den letzten Jahren die Bestimmung der Albumin/Kreatinin-Ratio bzw. bei Zunahme der Proteinurie die Protein/Kreatinin-



**Abb. 2** Flowchart der initialen Abklärung einer möglichen diabetischen Nierenerkrankung

Ratio im Harn zunehmend durchgesetzt. Ein konklusives Flussdiagramm zum Screening zeigt die Abb. 2.

### Differentialdiagnosen bei Patienten mit diabetischer Nierenerkrankung

Auch bei Diabetikern sollte immer an eine mögliche andere, nicht diabetische Ursache der Proteinurie bzw. Nierenfunktionseinschränkung gedacht werden, insbesondere wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Diabetesdauer unter 5 Jahren bei Typ 1 Diabetes,
- fehlende (insbesondere proliferative) diabetische Retinopathie als Ausdruck einer generalisierten diabetischen Mikroangiopathie,
- pathologisches Harnsediment mit Mikrohämaturie (insbesondere Akanthozytennachweis und Erythrozytenzylinder),
- sehr rasche Zunahme der Albuminurie, definiert als Klassenwechsel der Albuminurie (A1 auf A2 oder A2 auf A3 innerhalb eines Jahres),
- rascher Kreatininanstieg,
- Auffälligkeiten in der Nierensonographie (z. B. Seitendifferenz).

Differentialdiagnostisch häufig zu erwägende Nierenerkrankungen, die auch zusätzlich zu einer „diabetischen Nierenerkrankung“ bestehen können, sind eine

hypertensive oder eine ischämische Nephropathie als Folge einer Atherosklerose der größeren Nierengefäße. Bei ausgeprägter Albuminurie sind insbesondere andere renale Erkrankungen (u. a. Vaskulitiden, Glomerulonephritis) anzudenken. Bei unklaren Befunden sollte gegebenenfalls nach nephrologischer Abklärung die Indikation zur Nierenbiopsie gestellt werden.

### Therapeutische Gesichtspunkte bei Patienten mit diabetischer Nierenerkrankung

Die Entwicklung und Progression einer diabetischen Nierenerkrankung kann durch Optimierung der Blutzucker- und Blutdruckeinstellung sowie durch Vermeidung von Zigarettenrauchen zumindest verlangsamt werden. Hinsichtlich der Eiweißzufuhr mit der Nahrung werden nach den KDIGO-Leitlinien 0,8 g/kg Körpergewicht, so wie die Vermeidung der Überschreitung von 1,3 g/kg Körpergewicht empfohlen (Evidenzlevel 2C) [31]. Zusätzlich wird noch eine kochsalzarme Diät (< 5 g Natriumchlorid) vorgeschlagen [31]. Es sollte dazu angemerkt werden, dass – obwohl bisher nicht in den Leitlinien angemerkt – jeweils eine Studie bei DM1- und bei DM2-Patienten kritisch die Kochsalzrestriktion hinterfragen, da indirekte Hinweise für höhere Mortalität und Progression zur terminalen Niereninsuffizienz bestehen [38, 39]. Dies bedarf aber entsprechender weiterer Studien.



Neben der allgemeinen Empfehlung, wie gesunder Lebensstil (Bewegung und Gewichtsreduktion), werden auch verschiedene Diäten diskutiert, die einen Benefit insbesondere bei kardiovaskulären Risikopatienten erzielen sollen (mediterrane Diät [40]; Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-Diät [41]). Ob eine entsprechende Diät die Progression einer Albuminurie oder diabetischen Nierenerkrankung, kardiovaskuläre Ereignisse oder Gewichtsmanagement beeinflussen, ist unklar [27]. Fakt ist, dass die derzeitige „Western Diet“, welche vermehrt tierisches Protein, ungesättigte Fettsäuren, Natrium, Zucker und entsprechende Kalorien beinhaltet, mit verschiedenen chronischen Erkrankungen und Exazerbation der Risikofaktoren (Hypertonie, Adipositas, kardiovaskuläre Erkrankungen) vergesellschaftet ist [42, 43]. Generell werden aber entsprechende Änderungen hinsichtlich Ernährung und Gewichtsreduktion von der American Diabetes Association empfohlen [27]. Gewichtsreduktion bei morbidem Adipositas durch ein chirurgisches Vorgehen mit Magenbypass wird immer wieder diskutiert, zumal es Hinweise darauf gibt, dass sich verschiedene metabolischen Parameter günstig entwickeln, allerdings zu einer Verbesserung der Nierenfunktion kam es aber nicht [44, 45]. Daher kann es aus derzeitiger Sicht nicht generell empfohlen und muss im Einzelfall entschieden werden.

Bei bestehenden DM ist bei Nierenerkrankung konsistent eine substanzielle Erhöhung der Mortalität beobachtet worden [46]. Ein Großteil der erhöhten Mortalität ist auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen, obwohl die nicht-kardiovaskuläre Mortalität ebenso erhöht ist. Albuminurie und eGFR sind unabhängige und zusätzlich assoziierte Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Mortalität und „All-Cause“-Mortalität [46]. Sowohl Diabetes als auch chronische Niereninsuffizienz (CKD) haben nachgewiesenermaßen vergleichbare Inzidenzraten von kardiovaskulären Ereignissen wie Patienten mit evidenter koronarer Herzerkrankung [47]. Dies führt zur Empfehlung, dass Patienten mit DM, CKD oder diabetischer Nierenerkrankung präventiv hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen so behandelt werden sollen, als ob sie bereits ein solches Ereignis erlitten hätten [47]. Sowohl bei DM1 als auch bei DM2 zeigten Kohortenstudien, dass das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität auf Patienten mit evidenter diabetischer Nierenerkrankung limitiert ist, während Patienten ohne Albuminurie und mit normaler eGFR ein vergleichbares Risiko zur nicht diabetischen Population haben [48–50]. Diese Beobachtungen ziehen nach sich, dass Behandlungsstrategien darauf ausgerichtet sein sollen, das hohe kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit diabetischer Nierenerkrankung abzuschwächen, um das Überleben zu verbessern [27]. Der Mechanismus, durch welchen die diabetische Nierenerkrankung eine kardiovaskuläre Erkrankung beeinflusst, umfasst genauso traditionelle Risikofaktoren (Hyperglykämie, Volu-

menregulation und Hypertonie, Lipoproteinmetabolismus, systemische Inflammation, oxidativer Stress und endotheliale Dysfunktion) wie die Initiierung von Mechanismen spezifisch im Zusammenhang mit der Nierenfunktionseinschränkung (Urämietoxine, Anämie und Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels) [27]. Daraus ergeben sich auch die unten angeführten Therapieempfehlungen.

Die diabetische Nierenerkrankung wird durch Störungen des Lipidmetabolismus in Zusammenhang mit Abnahme der Nierenfunktion, abhängig vom Stadium der CKD, begleitet. LDL-Cholesterin ist ein etablierter Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung, allerdings ist sein prognostischer Wert bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion aufgrund einer diabetischen Nierenerkrankung eingeschränkt [51]. Das Ausmaß der LDL-Senkung bei der CKD-Population mit Statinen ist vergleichbar mit Personen mit erhaltener Nierenfunktion [52]. Klinische Untersuchungen bei nicht dialysepflichtiger CKD gehen davon aus, dass kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität durch Statine bzw. die Kombination Statine/Ezetimibe im Vergleich zu Placebo gesenkt werden [52]. Der günstige Effekt scheint nicht durch die An- oder Abwesenheit von Diabetes modifiziert zu sein. Während also der kardiovaskuläre Benefit durch Statine bei CKD gut dokumentiert ist, scheinen Statine keine progressionsverzögernde Wirkung hinsichtlich der Nierenfunktion zu haben [53]. Daher werden auch, basierend auf den rezenten KDIGO-Leitlinien, Statine bei allen diabetischen Patienten mit nicht dialysepflichtiger Nierenfunktionseinschränkung empfohlen [54].

Eine nephrologische Begutachtung ist ab einem Stadium A3 der Albuminurie zu empfehlen, insbesondere, um die Diagnose einer diabetischen Nierenerkrankung zu sichern und mögliche Differentialdiagnosen in Betracht zu ziehen. Ab Stadium G3 sollte eine gemeinsame Betreuung durch Diabetologen und Nephrologen erfolgen und zusätzlich Augenmerk auf mögliche renale Folgeerkrankungen gelegt werden (siehe auch Abb. 2, ab Stadium G3a).

Ab Stadium G4 ist die führende Betreuung durch Nephrologen obligat wegen der erforderlichen Vorbereitung zur Nierenersatztherapie. Dabei ist die Eignung für eine alleinige Nierentransplantation, Aufnahme auf die Warteliste oder auch eine kombinierte Nieren- und Pankreastransplantation (bevorzugt bei DM1, aber auch in ausgewählten Fällen bei DM2 möglich [55]) zu prüfen. Optimal wäre es, eine präemptive Transplantation (Lebend- oder Post-Mortem-Spende) durchzuführen, jedoch ist bei vielen Patienten primär Hämodialyse oder Peritonealdialyse als Ersttherapie erforderlich.

Die Auswahl des Nierenersatzverfahrens (Hämodialyse, Peritonealdialyse, Transplantation) erfolgt nach den speziellen Indikationen und Kontraindikationen, den Patientenpräferenzen und den individuellen Lebensumständen.

## Diabeteseinstellung

Bei DM1 und 2 sollte möglichst eine Optimierung der diabetischen Stoffwechselsituation angestrebt werden. In der Primärprävention sind niedrigere HbA1c-Werte zu fordern als in fortgeschrittenen Stadien renaler CKD und in der Sekundärprävention. Hier hat sich in den Studien ein HbA1c-„Zielkorridor“ von 6,5–7,5 % als sicher erwiesen, im Stadium G5 (mit oder ohne Dialyse) von 7–8 %. Unabhängig davon sollte aufgrund von Vorgeschichte, Komorbidität, Hypoglykämieeigung und diabetischer Begleiterkrankungen (Retinopathie, Neuropathie) insbesondere bei älteren Patienten eine individualisierte Festlegung der Therapieziele erfolgen. Bei nachlassender Nierenfunktion ist besonders das erhöhte Risiko der Hypoglykämie zu berücksichtigen. Die Wahl antidiabetischer und anderer Medikamente bedarf bei eingeschränkter Nierenfunktion erhöhter Aufmerksamkeit, da Zulassungseinschränkungen und Kontraindikationen vorliegen können. Eine rezente Arbeit zu einem Vertreter der Klasse der SGLT2-Inhibitoren (Empagliflozin) hat das Interesse für diese Substanzklasse zuletzt enorm gesteigert [56]. Neben der Senkung von HbA1c, Blutdruck und Gewicht, wurde eine deutliche Reduktion u. a. der kardiovaskulären Mortalität um 38 % und der Gesamtmortalität um 32 % gezeigt [56]. Zusätzlich wurde rezent gezeigt, dass Empagliflozin bei DM2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung sowohl die Hospitalisierungsrate als auch die Mortalität aufgrund von Herzversagen signifikant reduzierte [57]. Weitere Arbeiten von anderen Vertretern dieser Substanzklasse sind zu erwarten, ebenso Daten zu renalen Endpunkten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

### Therapie-Besonderheiten bei nachlassender Nierenfunktion

Die Auswahl von oralen Antidiabetika hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen, und gestaltet sich aufgrund der Nierenfunktionseinschränkung schwieriger als bei Diabetikern mit normaler Nierenfunktion [58]. Ebenso ist auf die erhöhte Hypoglykämieeigung in diesem Zusammenhang Aufmerksamkeit zu legen [59]. Im Folgenden werden die wesentlichen Substanzen-/gruppen aufgelistet:

- Metformin stellt aufgrund seiner Plasmaeliminationshalbwertszeit von 4,0–8,7 h [60] und kompletter renaler Elimination mit der damit erhöhten Gefahr einer Laktatazidose bei eingeschränkter Nierenfunktion ein Problem dar und sollte bei einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nicht mehr appliziert werden. Dies wurde in den letzten Jahren jedoch kontrovers diskutiert, da die Evidenz aus der klinischen Praxis fehlt [61, 62]. Es gibt durchaus Empfehlungen, Metformin bis einschließlich CKDG3b weiterzugeben, wobei ab Stadium G3a eine häufigere Kontrolle der Nierenfunktion erfolgen sollte, ab Stadium G3b eine 50-prozentige Dosisreduktion mit nochmals engmaschigerer Kontrolle. Im Stadium G4 und 5 soll Metformin vermieden werden [63, 64]. Diese Herangehensweise wurde durch die British National Formulary ([www.bnf.org](http://www.bnf.org)), Japanische Gesellschaft für Nephrologie [65], und KDIGO [31] übernommen.
- Sulfonylharnstoffe (SH) stellen aufgrund des Hypoglykämierisikos nicht das optimale orale Antidiabetikum bei Patienten mit CKD dar. Zwischen den einzelnen Substanzen gibt es erhebliche Unterschiede. Es sollte auf die Gabe von Glibenclamid (heutzutage kaum mehr verwendet), welches vorwiegend renal eliminiert wird, wegen der Kumulationsgefahr mit Neigung zu schwerer und protrahierter Hypoglykämie verzichtet werden. Gliclazid sollte bei CKD in niedriger Dosierung begonnen und alle 4 Wochen dosistitriert werden. Glimepirid kann im Stadium CKD G1–3 in normaler Dosis, im Stadium G4 reduziert (1 mg/Tag), und im Stadium G5 vermieden werden [66]. Das Hypoglykämierisiko erscheint am niedrigsten bei Gliclazid [67], gefolgt von Glipizid und Glimepirid [68]. Dennoch ist insgesamt das Hypoglykämierisiko unter SH zehnfach so hoch wie unter Metformin und vier- bis fünffach erhöht wie unter Pioglitazon [69–72].
- Bei Verwendung von Gliniden wie Repaglinid und Nateglinid kann bis Stadium G4 ohne Dosisreduktion vorgegangen werden. Für Repaglinid gibt es im Stadium G5 keine Erfahrung, Nateglinid kann in der Dosis 60 mg/d gegeben, aber bei Dialyse soll es vermieden werden [66].
- Pioglitazon, als einzig verbleibender Vertreter der Thiazolidione, muss nicht dosisreduziert werden [66]. Der Verdacht auf eine höhere Rate an Blasenkarzinomen hat sich nicht bestätigt [73], allerdings sollte laut Autoren eine mögliche höhere Rate an Prostata- und Pankreaskarzinomen noch weiter beobachtet werden [73]. Die Substanz Rosiglitazon wurde aufgrund kardiovaskulärer Sicherheitsbedenken temporär vom Markt genommen [74, 75]. In einer rezenten Metaanalyse wurde auch noch gezeigt, dass die Behandlung mit Glitazonen bei Frauen zu einer höheren Frakturrate führen kann, sowohl bei Pioglitazon als auch bei Rosiglitazon [76]. Dieser Effekt war aber nach Absetzen der Substanzen wiederum abgeschwächt [77]. Für Pioglitazon werden auch mögliche nephroprotektive Mechanismen diskutiert [69, 71, 72].
- Der Glukosidasehemmer Acarbose kann grundsätzlich in allen Stadien der CKD gegeben werden, ab Stadium G4 jedoch nur in seiner niedrigsten Dosis (< 50 mg) [66].
- Für GLP-1-Analoga gilt: Exenatid sollte in den CKD-Stadien G2 und G3 dosisreduziert gegeben und ab Stadium G4 vermieden werden. Für Liraglutid ist bei CKD nur wenig Erfahrung vorhanden, rezente Daten zeigten aber ein gutes Sicherheitsprofil, auch im Stadium G3 [78]. Lixisenatid sollte bei einer eGFR

zwischen 80 und 50 ml/min mit Vorsicht verwendet werden, bei einer eGFR < 50 ml/min gibt es für diese Substanz keine Erfahrung [66]. Es werden auch mögliche nephroprotektive Mechanismen dieser Substanzgruppe diskutiert [72, 79, 80].

- Für DPP-4-Hemmer gilt: Linagliptin kann in allen Stadien ohne Dosisanpassung gegeben werden, da es primär hepatobiliär ausgeschieden wird. Bei anderen DPP-4-Hemmern, wie Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin und Alogliptin, sind ab Stadium CKD G3 Dosisanpassungen erforderlich [66]. Es werden auch mögliche nephroprotektive Mechanismen dieser Substanzgruppe diskutiert [72, 79, 81, 82]. Zu beachten bleiben auch die Kontraindikationen bei zunehmender Zahl an Kombinationspräparaten mit Metformin.
- Die SGLT-2-Hemmer (Sodium Glucose Cotransporter 2) Empagliflozin und Canagliflozin sollten unterhalb einer eGFR von 60 ml/min nicht begonnen werden und spätestens ab einer eGFR von 45 ml/min abgesetzt werden [66]. Die Anwendung von Dapagliflozin wird bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 60 ml/min) nicht empfohlen [66]. Die möglichen positiven kardiovaskulären Effekte wurden bereits oben angeführt [56, 57]
- Bei Insulinen ist auf eine mögliche Dosisreduktion in Abhängigkeit von der Nierenfunktionseinschränkung zu achten.

## Blutdruckeinstellung

Eine antihypertensive Behandlung von Diabetespatienten hat das Ziel, Auftreten und Progression einer diabetischen Nierenerkrankung sowie makrovaskuläre Komplikationen und vorzeitigen Tod zu vermeiden. Daraus ergeben sich folgende Teilaspekte: Verhinderung des Auftretens bzw. Rückbildung einer Albuminurie; Erhalt der Nierenfunktion; Verhinderung der terminalen Niereninsuffizienz; Reduktion kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität.

Basierend auf den rezenten Joint National Committee (JNC) 8 und KDIGO-Leitlinien [83, 84], wird der Zielblutdruck mit < 140/90 bei diabetischer Nierenerkrankung angegeben und auch von der American Diabetes Association und den European Best Practice Guidelines so übernommen [27, 85], um die kardiovaskuläre Mortalität und die Progression der CKD zu reduzieren. Zusätzlich wird von KDIGO bei einer Albuminurie > 30 mg/g ein Zielblutdruck von < 130/80 vorgeschlagen [84]. Eine Unterstützung für diese Zielwerte ergibt sich aus einer limitierten Anzahl von randomisierten Studien, welche auch Patienten mit Diabetes beinhalteten und sich auf kardiovaskuläre Ereignisse fokussierten [27]. Allerdings existieren keine randomisierten Studien hinsichtlich Zielblutdruckwerte, die auf renale Ereignisse eingehen. Daten, welche eine Progressionsverzögerung der CKD zeigen, stammen ausschließlich von drei randomisierten Studien bei

Patienten ohne diabetischer Nierenerkrankung, welche Afroamerikaner mit hypertensiver Nephropathie, Patienten mit IgA-Nephritis, und Patienten mit CKD ohne spezifische Diagnose umfassten [86].

Während die Daten derzeit insuffizient sind niedrigere systolische Blutdruckwerte bei Personen mit diabetischer Nierenerkrankung anzustreben, gab es ein Signal aus klinischen Studien, dass diastolische Blutdruckwerte < 70 mmHg, und insbesondere < 60 mmHg in älteren Patienten problematisch sind [87]. Daten von Patienten mit Stadium CKD G3 oder höher zeigten, dass ein diastolischer Blutdruckwert < 60 mmHg mit einer erhöhten Inzidenzrate an terminaler Niereninsuffizienz vergesellschaftet ist [88], während andere Studien bei Patienten ohne CKD bei diastolischen Werten < 65 mmHg eine Assoziation mit schlechtem Outcome der kardiovaskulären Erkrankungen zeigten [89].

Die Verwendung von Blockern des Renin-Angiotensin-Signalweges, sei es durch Verwendung eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-Rezeptorblockers, ist durch eine Fülle von klinischen Daten nachgewiesen, insbesondere hinsichtlich der Reduktion von renalen Ereignissen bei Patienten im Stadium CKD G3 oder höher, solche mit einer Albuminurie, Hypertonie, und Diabetes [5, 90, 91]. Daher stellen diese sicherlich die „First-Line-Therapie“ dar, wenn es aber auch Hinweise gibt, dass andere Antihypertensiva gleichwertig wären [92], was sich auch in den europäischen Hypertonieleitlinien widerspiegelt [93]. Rezent wurde der Fokus darauf gelegt, durch eine sogenannte RAAS-Doppelblockade das Ergebnis bei Patienten mit diabetischer Nierenerkrankung noch weiter zu verbessern. Gegenätzlich zur aufgestellten Hypothese, mussten zwei klinische Studien vorzeitig aufgrund von höherer Rate an Hyperkaliämie, und/oder akutem Nierenversagen gestoppt werden [94, 95]. Dies wurde auch noch durch die ONTARGET-Studie bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten bestätigt [96].

Sehr häufig sind aber zur Erreichung der Zielblutdruckwerte Kombinationstherapien notwendig. Rezent wurde in der ACCOMPLISH-Studie gezeigt, dass die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Dihydropyridin-Calciumantagonisten hinsichtlich des kardiovaskulären Outcomes, aber auch der Progressionsverzögerung der Nephropathie einer Kombination mit einem Thiaziddiuretikums überlegen ist [97, 98]. Dies ist umso bemerkenswerter, da in der ACCOMPLISH-Studie 60 % der Studienteilnehmer DM2 aufwiesen.

## Zusammenfassung

Zielwerte und Maßnahmen bei diabetischer Nierenerkrankung:

- RR < 140/90 mmHg,
- RR < 130/80 mmHg bei Albuminurie (> 30 mg/d; Stadium A2 und A3),



- HbA1c-„Zielkorridor“ 6,5–7,5 % (bei fortgeschrittener CKD),
- HbA1c in Dialyse/Peritonealdialyse 7–7,9 %,
- keine Zielwerte bei Cholesterin, auf jeden Fall begleitende Statintherapie oder Statin/Ezetimib,
- Hämoglobin 9–11 g/dl (eGFR Stadium 4–5),
- Elektrolyte im Normbereich,
- Normalisierung der Eiweißzufuhr auf täglich 0,8–1,3 g/kg Körpergewicht,
- Thrombozytenaggregationshemmer,
- Verzicht auf Rauchen,
- Reduktion der Salzzufuhr unter 5–6 g/Tag,
- exakte Nutzen-Risiko-Abwägung vor Einsatz potenziell nephrotoxischer Medikamente (z. B. nicht steroidale Antirheumatika, Antibiotika) und diagnostischer Maßnahmen wie Röntgen-Kontrastmittel-Gabe,
- protektive Maßnahmen bei Röntgen-Kontrastmittel-Gabe: wegen der erhöhten Gefahr eines akuten Nierenversagens (CT mit KM: bei eGFR < 45 ml; bei arteriellen Angiographien eGFR < 60 ml) bei Notwendigkeit auf ausreichende Hydrierung achten,
- multifaktorielles Risikofaktor-Management,
- Beachten der möglichen Kumulation von Begleitmedikamenten,
- Beachten des erhöhten kardiovaskulären Risikos mit Screening für Angiopathie,
- Beachten von Harnwegsinfekten (Restharn?) und adäquate Antibiotikatherapie.

Kontrollen bei Patienten mit diabetischer Nierenerkrankung:

- Je nach CKD-Stadium und Progression mindestens zwei- bis viermal jährliche Kontrollen,
- HbA1c, Lipide,
- Bestimmung der Albuminurie,
- Bestimmung der Retentionsparameter und Serumelektrolyte (Kreatinin, Harnstoff oder BUN, Kalium),
- Bestimmung der eGFR, bei Unklarheiten Kreatinin-Clearance,
- Blutdruck-Selbstmessung mit Protokollierung, empfohlen 24 h-Blutdruckmessung.

Bei einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min zusätzlich:

- Blutbild,
- Eisenstatus mit Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung, Serum-Eisen,
- Serum-Phosphat, Serum-Kalzium,
- Parathormon, 25-OH Vitamin D,
- Bestimmung der venösen Blutgase, insbesondere bei eGFR < 30 ml/min,
- Cave: Hyperkaliämie beim Einsatz von RAS-blockierenden Antihypertensiva wie ACE-Hemmern, ARB, Renininhibitoren sowie auch Aldosteronantagonisten,
- interdisziplinäre diabetologisch-nephrologische Betreuung ab eGFR < 60 ml/min (Stadium G3),

- Therapieführung durch den Nephrologen – Vorbereitung auf Nierenersatztherapie oder Transplantation ab einer eGFR < 30 ml/min (Stadium G4),
- HBV-Impfschutz,
- bei Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz bzw. Verdacht auf das Vorliegen einer nicht diabetischen Nierenerkrankung ist eine umgehende nephrologische Begutachtung des Patienten zu veranlassen.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

### Interessenkonflikt

F. Prischl, M. Auinger, M. D. Säemann, R. Prager, G. Schernthaner, G. Mayer, R. Oberbauer und A. R. Rosenkranz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

H. Sourij hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Takeda.

R. Edlinger hat Honorare für Vorträge in den letzten Jahren von folgenden Firmen erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Merck Sharp & Dohme, Takeda, Novartis und sanofi-aventis. Betreff der Leitlinien hat R. Edlinger keine unmittelbaren Interessenkonflikte anzugeben.

A. Kautzky-Willer hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen/Honorare erhalten: Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, sanofi-aventis.

M. Clodi hat von folgenden Unternehmen, die auch fördernde Mitglieder der ÖDG sind, Forschungsunterstützungen und/oder Honorare erhalten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Servier, Takeda.

## Literatur

1. Kramar R. Austrian Dialysis and Transplant Registry. [www.nephro.at](http://www.nephro.at). Accessed Januray 2016.
2. Prischl FC, Auinger M, Saemann M, et al. Diabetes-related end-stage renal disease in Austria 1965–2013. *Nephrology, dialysis, transplantation*. 2015;30:1920–1927.
3. Nathan DM, Group DER. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes care*. 2014;37:9–16.
4. de Boer IH, Afkarian M, Rue TC, et al. Renal outcomes in patients with type 1 diabetes and macroalbuminuria. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;25:2342–2350.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *The New England journal of medicine*. 1993;329:1456–1462.

6. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2003;348:2285–2293.
7. Kainz A, Hronsky M, Stel VS, et al. Prediction of prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients in countries of the European Union up to 2025. *Nephrology, dialysis, transplantation*. 2015;30(Suppl 4):113–118.
8. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr., et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2011;364:907–917.
9. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2004;351:1941–1951.
10. Atkins RC, Brigganti EM, Lewis JB, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:281–287.
11. Makino H, Haneda M, Babazono T, et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:1577–1578.
12. HeartOutcomesPreventionEvaluationStudyInvestigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000;355:253–259.
13. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney international*. 2003;63:225–232.
14. Kimmelstiel P, Kim OJ, Beres J. Studies on renal biopsy specimens, with the aid of the electron microscope. I. Glomeruli in diabetes. *American journal of clinical pathology*. 1962;38:270–279.
15. Kimmelstiel P, Wilson C. Inter-capillary lesions in the Glomeruli of the Kidney. *The American journal of pathology*. 1936;12:83–98, 87.
16. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*. 1983;32(Suppl 2):64–78.
17. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DE, Brown DM, Goetz FC. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *The Journal of clinical investigation*. 1984;74:1143–1155.
18. Steinke JM, Mauer M, International Diabetic Nephropathy Study G. Lessons learned from studies of the natural history of diabetic nephropathy in young type 1 diabetic patients. *Pediatric Endocrinology Reviews: PER*. 2008;5(Suppl 4):958–963.
19. Auinger M, Edlinger R, Prischl F, et al. Diabetic nephropathy – update 2012. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2012;124(Suppl 2):42–49.
20. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2003;289:3273–3277.
21. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR, Group US. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*. 2006;55:1832–1839.
22. Rodriguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrology*. 2013;14:46.
23. Thomas MC, Macisaac RJ, Jerums G, et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care*. 2009;32:1497–1502.
24. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376:419–430.
25. Macisaac RJ, Ekinci EI, Jerums G. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. *American journal of kidney diseases*. 2014;63:S39–S62.
26. Molitch ME, Adler AI, Flyvbjerg A, et al. Diabetic kidney disease: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Kidney international*. 2015;87:20–30.
27. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *American journal of kidney diseases*. 2014;64:510–533.
28. Fioretto P, Mauer M, Brocco E, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia*. 1996;39:1569–1576.
29. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;21:556–563.
30. Stanton RC. Clinical challenges in diagnosis and management of diabetic kidney disease. *American journal of kidney diseases*. 2014;63:S3–S21.
31. Group KDIGO. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international*. 2013;3:S1–S150.
32. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Annals of internal medicine*. 1999;130:461–470.
33. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clinical chemistry*. 2007;53:766–772.
34. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(612):604.
35. Kalantar-Zadeh K, Amin AN. Toward more accurate detection and risk stratification of chronic kidney disease. *JAMA*. 2012;307:1976–1977.
36. White SL, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ. Comparison of the prevalence and mortality risk of CKD in Australia using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR estimating equations: the AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study. *American journal of kidney diseases*. 2010;55:660–670.
37. Carville S, Wonderling D, Stevens P, Guideline Development G. Early identification and management of chronic kidney disease in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ (clinical Research Ed)*. 2014;349:g4507.
38. Ekinci EI, Clarke S, Thomas MC, et al. Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:703–709.
39. Thomas MC, Moran J, Forsblom C, et al. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:861–866.
40. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *The New England journal of medicine*. 2013;368:1279–1290.

41. Sacks FM, Obarzanek E, Windhauser MM, et al. Rationale and design of the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial (DASH). A multicenter controlled-feeding study of dietary patterns to lower blood pressure. *Annals of Epidemiology*. 1995;5:108–118.
42. Dunkler D, Dehghan M, Teo KK, et al. Diet and kidney disease in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *JAMA Internal Medicine*. 2013;173:1682–1692.
43. Dunkler D, Kohl M, Teo KK, et al. Population-Attributable Fractions of Modifiable Lifestyle Factors for CKD and Mortality in Individuals With Type 2 Diabetes: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2016 Jan 29. pii:S0272-6386(16)00002-0. doi:10.1053/j.ajkd.2015.12.019. [Epub ahead of print] PMID:26830448
44. MacLaughlin HL, Hall WL, Patel AG, et al. Weight loss, adipokines, and quality of life after sleeve gastrectomy in obese patients with stages 3–4 CKD: a randomized controlled pilot study. *American journal of kidney diseases*. 2014;64:660–663.
45. Schuster DP, Teodorescu M, Mikami D, Foreman K, Rogers P, Needleman BJ. Effect of bariatric surgery on normal and abnormal renal function. *Surgery for obesity and related diseases*. 2011;7:459–464.
46. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012;380:1662–1673.
47. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet*. 2012;380:807–814.
48. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;24:302–308.
49. Borch-Johnsen K, Andersen PK, Deckert T. The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1985;28:590–596.
50. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, et al. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2009;58:1651–1658.
51. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;24:979–986.
52. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GF. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2012;157:263–275.
53. Haynes R, Lewis D, Emberson J, et al. Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;25:1825–1833.
54. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease. Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney international*. 2014;85:1303–1309.
55. Margreiter C, Resch T, Oberhuber R, et al. Combined pancreas-kidney transplantation for patients with end-stage nephropathy caused by type-2 diabetes mellitus. *Transplantation*. 2013;95:1030–1036.
56. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2015;373:2117–2128.
57. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J*. 2016 Jan 26. pii:ehv728. [Epub ahead of print]
58. Schernthaner G, Schernthaner GH. Current treatment of type 2 diabetes. *Internist*. 2012;53:1399–1410.
59. Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia in patients with diabetes and renal disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2015;4:948–964.
60. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clinical Pharmacokinetics*. 1996;30:359–371.
61. Nye HJ, Herrington WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clinical Practice*. 2011;118:c380–c383.
62. Pilmore HL. Review: metformin: potential benefits and use in chronic kidney disease. *Nephrology*. 2010;15:412–418.
63. Hung SC, Chang YK, Liu JS, et al. Metformin use and mortality in patients with advanced chronic kidney disease: national, retrospective, observational, cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3:605–614.
64. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA*. 2014;312:2668–2675.
65. Nephrology JS. *Clinical Practice Guidebook for Diagnosis and Treatment of Chronic Kidney Disease*. Tokyo, Japan: Tokyo Igakusha; 2012.
66. Guideline development g. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR 45 mL/min). *Nephrology, dialysis, transplantatio*. 2015;30(Suppl 2):1–142.
67. Chan SP, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. *Diabetes research and clinical practice*. 2015;110:75–81.
68. Tayek J. SUR receptor activity vs. incidence of hypoglycaemia and cardiovascular mortality with sulphonylurea therapy for diabetics. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2008;10:1128–1129, author reply 1129–1130.
69. Charbonnel BH, Matthews DR, Schernthaner G, Hanefeld M, Brunetti P, Group QS. A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with Type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, parallel-group comparison trial. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2005;22:399–405.
70. Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner GH, Matthews DR, Charbonnel BH, Group QS. One-year glycemic control with a sulphonylurea plus pioglitazone versus a sulphonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:141–147.
71. Matthews DR, Charbonnel BH, Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner G. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2005;21:167–174.
72. Schernthaner G, Matthews DR, Charbonnel B, Hanefeld M, Brunetti P, Quartet Study G. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89:6068–6076.
73. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, et al. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. *JAMA*. 2015;314:265–277.
74. Mitka M. Panel recommends easing restrictions on rosiglitazone despite concerns about cardiovascular safety. *JAMA*. 2013;310:246–247.
75. Woodcock J, Sharfstein JM, Hamburg M. Regulatory action on rosiglitazone by the U.S. Food and Drug Administration. *The New England journal of medicine*. 2010;363:1489–1491.

76. Zhu ZN, Jiang YE, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Bone*. 2014;68:115–123.
77. Schwartz AV, Chen H, Ambrosius WT, et al. Effects of TZD Use and Discontinuation on Fracture Rates in ACCORD Bone Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100:4059–4066.
78. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo as Add-on to Glucose-lowering therapy in patients with Type 2 Diabetes and moderate renal impairment (LIRA-RENAL): a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2016;39:222–230.
79. Schernthaner G, Mogensen CE, Schernthaner GH. The effects of GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors on the renal system. *Diabetes & vascular disease research*. 2014;11:306–323.
80. Tanaka T, Higashijima Y, Wada T, Nangaku M. The potential for renoprotection with incretin-based drugs. *Kidney international*. 2014;86:701–711.
81. Avogaro A, Fadini GP. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on microvascular diabetes complications. *Diabetes Care*. 2014;37:2884–2894.
82. Panchapakesan U, Pollock CA. DPP-4 inhibitors-renoprotection in diabetic nephropathy? *Diabetes*. 2014;63:1829–1830.
83. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507–520.
84. Wheeler DC, Becker GJ. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? *Kidney international*. 2013;83:377–383.
85. Verbeke F, Lindley E, Van Bortel L, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the management of blood pressure in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: an endorsement with some caveats for real-life application. *Nephrology, dialysis, transplantation*. 2014;29:490–496.
86. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *American journal of kidney diseases*. 2013;62:201–213.
87. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Annals of internal medicine*. 2006;144:884–893.
88. Peralta CA, Norris KC, Li S, et al. Blood pressure components and end-stage renal disease in persons with chronic kidney disease: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Archives of internal medicine*. 2012;172:41–47.
89. Kovesdy CP, Bleyer AJ, Molnar MZ, et al. Blood pressure and mortality in U.S. veterans with chronic kidney disease: a cohort study. *Annals of internal medicine*. 2013;159:233–242.
90. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *The New England journal of medicine*. 2001;345:861–869.
91. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2001;345:851–860.
92. Bangalore S, Fakhri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2016;352:i438.
93. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*. 2013;31:1281–1357.
94. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *The New England journal of medicine*. 2013;369:1892–1903.
95. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2012;367:2204–2213.
96. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372:547–553.
97. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:1173–1181.
98. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *The New England journal of medicine*. 2008;359:2417–2428.